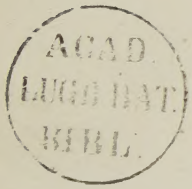
Aus dem Pharmakologischen Institute der
Universität Freiburg i. Br.
(Direktor Prof. Dr. W. Straub)

Über das Verhalten des synthetischen Muskarins im Tierkörper

Inaugural-Dissertation

vorgelegt einer



hohen medizinischen Fakultät

der

Albert Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

von

Erwin Rosenow, approbierter Arzt

aus Berlin

Berlin und Leipzig
Dr. Walther Rothschild
1909

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543127_0038

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit.

Inhalt

	Seite
Einleitung und Fragestellungen	5—8
I. Methodik	9—15
II. Die Muskarinwirkung des Kaninchenharns	15—17
III. Bestimmung von Muskarin, das dem Harn zugesetzt wurde	17—18
IV. Bestimmung von Muskarin im Harn der Versuchstiere nach Muskaringabe per os.	18—21
V. Bestimmung von Muskarin im Harn nach subkutaner Vergiftung der Tiere	21—24
VI. Tödliche Muskarindosen und Bestimmung des Muskarins im Blute der Versuchstiere	24—28
Zusammenfassung der Ergebnisse	29—30

Einleitung und Fragestellungen

Das Muskarin wurde im Jahre 1869 von Schmiedeberg und Koppe[1] als giftiger Bestandteil des Fliegenpilzes isoliert. Einige Jahre später (1875) gelang es Schmiedeberg gemeinsam mit E. Harnack[2] durch Oxydation von Cholin, das neben Muskarin sich reichlich im Fliegenpilze findet, ein Produkt künstlich darzustellen, das in hohem Maße die Eigenschaften des natürlichen Muskarins besitzt und von Schmiedeberg und Harnack für identisch mit diesem gehalten wurde. Im Jahre 1885 wies R. Böhm[3] nach, daß doch bemerkenswerte Unterschiede in der physiologischen Wirkung beider Produkte bestehen, so daß natürliches und künstliches (synthetisches) Muskarin nicht mehr als identisch angesehen werden können; namentlich besitzt das künstliche Produkt sehr starke Curarinwirkung, ein Umstand, der es unmöglich macht, Tiere nach hohen subkutan beigebrachten Dosen von künstlichem Muskarin noch durch Atropin zu retten,

---

1 O. Schmiedeberg und R. Koppe. Das Muskarin; das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes (Agaricus muscarius L.). Leipzig 1869. — 2 O. Schmiedeberg und E. Harnack. Über die Konstitution und Darstellung des Muskarins. Vorläufige Mitteilung. Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften. 13. S. 598 (1875). E. Harnack. Untersuchungen über Fliegenpilzalkaloide. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 4. S. 168. (1875). O. Schmiedeberg und E. Harnack. Über die Synthese des Muskarins und über muskarinartig wirkende Ammoniumbasen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 6. S. 109 (1877). — 3 R. Böhm. Über das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen der künstlichen Muskarine. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 19. S. 97. 1885.

wie dies nach Schmiedeberg und Koppe beim natürlichen Produkte gelingt.

Auf einen weitern Unterschied in der Wirkung auf die Vogeliris beider Produkte machte Hans Meyer[1] aufmerksam.

Meine eignen Untersuchungen beziehen sich ausschließlich auf das synthetische salzsaure Muskarin (Muskariniumchlorid), das von Herrn Dr. Führer nach der Methode von Schmiedeberg und Harnack durch Oxydation von Cholinplatinchlorid mit konzentrierter Salpetersäure, Umsetzung des Muskarinplatinchlorids mit Kaliumchlorid und Extraktion des entstandenen salzsauren Muskarins mit absolutem Alkohol und Chloroform (4 + 1) dargestellt worden war. An diesem Präparate sollte festgestellt werden, wie es sich im Organismus des Kaninchens sowohl bei Darreichung per os, wie bei subkutaner Anwendung hinsichtlich seiner Ausscheidung in Harn verhält. Zum Nachweis für das etwa ausgeschiedene Produkt und zugleich für dessen Dosierung diente die charakteristische Muskarinwirkung am Froschherzen, die durch Atropin aufgehoben wird. Hierbei wurde vorausgesetzt, daß bei unveränderter Herzwirkung die Substanz eine chemische Veränderung ihrer Konstitution beim Durchgang durch den Tierkörper nicht erfahren hat. Jedenfalls konnte, sobald das eingeführte Muskarin im Tierkörper zum Betain weiter oxydiert oder sobald es im Gegenteil durch Reduktion in Cholin zurückverwandelt wurde, die Herzwirkung nicht mehr auftreten, da beide Substanzen in dieser Hinsicht unwirksam sind. Oxydation des synthetischen Muskarins zu Betain wäre nach der von Schmiedeberg und Harnack für das Muskarin angenommenen Konstitutionsformel eines Aldehydhydrates wohl denkbar, und Reduktion des Produktes zu Cholin durch Schwefelwasserstoff wurde von den genannten Autoren beobachtet.

Trotzdem das synthetische Muskarin schon so lange bekannt ist, lagen doch Untersuchungen aus älterer Zeit über sein Schicksal im Tierkörper nicht vor. Ein Grund hierfür mag sein,

---

1 H. Meyer. Über einige pharmakologische Reaktionen der Vogel- und Reptilieniris. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 32. S. 111. 1893.

daß das Muskarin ähnlich wie das Curarin, als Base mit quartär gebundenem Kohlenstoff, nicht aus alkalischer Lösung wie die tertiären Basen durch Chloroform oder Äther extrahiert werden kann, also aus tierischen Exkreten schwierig in reiner Form darzustellen ist. Ferner sind für das Muskarin charakteristische chemische Identitätsreaktionen nicht bekannt, sondern man ist, sofern man nicht größere Mengen des Alkaloids zur Verfügung hat, um dasselbe als Gold- oder Platinsalz nachweisen zu können, auf die physiologische Charakterisierung vermittelst der Herzreaktion angewiesen.

Sucht man nun das den Versuchstieren beigebrachte synthetische Muskarin auf physiologischem Wege im Harn nachzuweisen, so ergibt sich eine Schwierigkeit, auf die neuerdings Harmsen[1] bei Versuchen an Katzen hingewiesen hat, daß nämlich der Harn der Tiere an sich schon Muskarinwirkung besitzen kann, ein Umstand, der naturgemäß den Nachweis von künstlichem Muskarin im Harn erschwert. Daß der Harn nicht aller Tiere Muskarinwirkung besitzt, beweisen die Versuche von Führer[2] an Kröten, an deren Harn zwar Digitalis-Herzwirkung, aber keine Muskarinwirkung konstatiert werden konnte. In dieser Arbeit wurde zugleich zum ersten Male der Nachweis erbracht, daß synthetisches Muskarin, Kaltblütern subkutan beigebracht, analog dem Curarin fast vollständig im Harn der Tiere in wirksamer, also wohl unveränderter Form wieder ausgeschieden wird.

An diese Untersuchung von Führer schließt sich meine Arbeit an, indem ich festzustellen suchte, ob das am Kaltblüter beobachtete analoge Verhalten von Muskarin und Curarin sich auch auf den Organismus von Säugetieren erstreckt. Es muß hierbei bemerkt werden, daß über das Verhalten des reinen, nach der Methode von R. Böhm[3] aus dem Curare dargestellten Curarins Versuche an Säugetieren nicht vorliegen.

---

1 E. Harmsen. Zur Toxikologie des Fliegenschwammes. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 50. S. 449 (1903). — 2 H. Führer. Über das Schicksal des synthetischen Muskarins im Tierkörper. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Schmiedeberg-Festschrift (1908). S. 208. — 3 R. Böhm. Das südamerikanische Pfeilgift Curare. II. Teil. Leipzig 1897. S. 9.

Nach einer Untersuchung von Jakabhàzy[1] wissen wir lediglich, daß das Curarin bei Fröschen quantitativ in den Harn übergeht, ein Nachweis, der auf Grund der physiologischen Reaktionen erbracht wurde. Auf physiologischem Wege wurde auch schon früher von C. Koch[2] an Katzen dargetan, daß der wirksame Bestandteil des Curare sowohl bei subkutaner wie auch bei innerlicher Einverleibung in den Harn übergeht, ein Befund, der von N. Zuntz[3] am Kaninchen bestätigt wurde.

C. Koch verwandte zum Nachweis des Curarins außer der physiologischen Reaktion noch eine chemische Farbenreaktion; jedoch erwies sich der physiologische dem chemischen Nachweise als bedeutend überlegen, wie dies in gleicher Weise auch für das Muskarin gilt.

Bei positivem Ausfall der charakteristischen physiologischen Reaktion eines Alkaloids darf man, wie dies schon Hefftер[4] hervorhebt, mit Sicherheit auf unveränderte Ausscheidung der Substanz schließen.

---

1 S. Jakabhàzy. Beiträge zur Pharmakologie der Curarealkaloide. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 42. S. 13 (1899). — 2 C. Koch. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1870. — 3 N. Zuntz. Über die Unwirksamkeit des Curare vom Magen her. Archiv für die gsamte Physiologie des Menschen und der Tiere. Pflüger. 49. S. 437 (1891). — 4 A. Heffter. Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. 2. Teil: Organische Verbindungen. Ergebnisse der Physiologie. IV. S. 283. (1905).

I. Methode.

Zur quantitativen Bestimmung der Wirksamkeit einer Lösung von synthetischem Muskarin wurde zuerst von Straub[1] das isolierte Tierherz gebraucht, und zwar wurden die Versuche an einer marinen Schnecke (Aplysia limacina) ausgeführt. Das unter Muskarinwirkung stehende Herz der Aplysia limacina erholt sich nach einiger Zeit von der Muskarinvergiftung und läßt den durch Muskarin hervorgerufenen diastolischen Stillstand wieder verschwinden. Aus der Zeit des Verschwindens eines vorhandenen Herzstillstandes, aus seinem momentanen oder allmählichen Zustandekommen oder aus einer eintretenden Abschwächung der Pulshöhe oder Pulsfrequenz konnte Straub auf den Muskaringehalt der zu untersuchenden Lösungen schließen. Noch genauere Messungen erlaubte die von Führer[2] modifizierte und am Krötenherzen angewandte Methode. Während bei den Versuchen von Straub zu jeder Messung ein neues Aplysienherz genommen wurde, bestimmte Führer den Wirkungsgrad verschiedener Lösungen am gleichen Herzen. Er verwandte Herzen von Selachiern (Scyllium canicula) und Kröten (Bufo vulgaris).

Dadurch, daß die Wirkung des Muskarins ebenso wie die des Curarins eine reversible ist, war es möglich, am gleichen Herzen zunächst den Wirkungsgrad von Muskarinlösungen von bekannter Konzentration festzustellen, und nach gründlicher Auswaschung des Herzens mit Ringerlösung bei An-

---

1 W. Straub. Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. Archiv für die gesamte Physiologie. S. 127 (1907). — 2 H. Führer. Die quantitative Bestimmung des synthetischen Muskarins auf physiologischem Wege. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 59. S. 179 (1908).

wendung gleicher Lösungen von Muskarin auch wieder den gleichen Wirkungsgrad zu erzielen. Auf diese Weise ließen sich auch Muskarinlösungen von unbekanntem Muskaringehalt durch Prüfung verschiedener Verdünnungen am Testherzen mit recht großer Genauigkeit klassifizieren. F ü h n e r hatte am gleichen Krötenherzen bis zu fünfzehn Vergiftungen an einem Tage ausführen können. Mir gelang es — es wurde Rana esculenta und Rana temporaria verwandt — gleichfalls, eine große Reihe von vergleichbaren Vergiftungen (bis zu achtzehn an einem Tage) vorzunehmen. Die Versuche wurden in den Monaten Juli, August, Oktober und November ausgeführt. Im Juli und August wurden nur Esculenten gebraucht, im Oktober meist gleichfalls Esculenten und nur einige Temporarien. Im November wurden fast ausschließlich Temporarienherzen verwendet.

Die Isolierung der Herzen wurde nach der von S t r a u b [1] in seiner Arbeit über das Antiarin und von F ü h n e r in der oben erwähnten Arbeit „Über die quantitative Bestimmung des Muskarins auf physiologischem Wege" angegebenen Weise folgendermaßen ausgeführt. Am freigelegten Herzen wurde unter den truncus arteriosus impar ein Faden gelegt, darauf der linke truncus angeschnitten und durch die Öffnung eine passende Glaskanüle bis in den Ventrikel geführt. Die Kanüle wurde im truncus festgebunden und die Aorten abgetrennt.

Eine zweite Ligatur wurde unterhalb des sinus venosus gelegt, der in möglichster Ausdehnung am Herzen belassen wurde; dann wurden die venae cavae abgeschnitten.

Die Kanüle mit dem isolierten Herzen wurde in einem durchbohrten Kork und mit Hilfe dieses in senkrechter Stellung in einer Glaskammer befestigt, deren Boden in der Mitte eine Öffnung hatte, in die ein etwa zehn Millimeter langes Glasrohr eingeschmolzen war, das in die Kammer hineinragte. Durch diese Bodenöffnung ging ein mit einer Klammer an der Herzspitze fixierter Faden. Dieser übertrug die Herzbewegungen isotonisch auf einen etwa fünffach vergrößernden Schreibhebel. Die Belastung des Schreibhebels war eine so geringe, daß sie nur

1 W. S t r a u b. Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen; suspendierten Froschherzen. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 45. S. 346.

gerade die Reibung an der berußten Papierfläche überwand. Durch eine seitliche, dicht über dem Boden der Glaskammer befindliche Öffnung führte eine feine Glasröhre dem Innern der Kammer Sauerstoff zu. Bei den ersten Versuchen wurde in die Kammer eine kleine Menge von Ringerlösung gegeben, durch die der Sauerstoff hindurchperlte. Im Laufe meiner Versuche hatte sich aber herausgestellt, daß das Herz in der feuchten Kammer gegen die an der Herzspitze befestigte Klammer weniger widerstandsfähig ist als in einer trockenen Kammer. Die späteren Versuche wurden daher stets in der trockenen Kammer angestellt. Um die Menge des hinzuströmenden Sauerstoffs zu kontrollieren, wurde eine Waschflasche mit Glycerin in die Sauerstoffleitung eingeschaltet. So gelang es, Herzen über achtundvierzig Stunden in Tätigkeit zu erhalten, während der in der feuchten Kammer durch die Ringerlösung perlende Sauerstoff oft das Herz mit Flüssigkeit besprüht hatte, wodurch das Häkchen meist im Laufe eines Tages oder auch einiger Stunden ausriß, oder das Myocard durchlässig wurde, und die im Herzen pulsierende Ringerlösung ausrann. Die Sauerstoffzufuhr war bei einigen Herzen in den ersten Stunden des Versuches nicht immer erforderlich. In späteren Stunden des Versuches erwies sie sich aber bei allen Herzen als notwendig, da sonst stets charakteristische Serien von Erstickungspulsen auftraten.

Die Herzen pulsierten mit einer Flüssigkeitsmenge von etwa $^3/_4$ ccm, was jedoch für die Wirkung der zu untersuchenden Lösungen ganz ohne Belang war. Wichtig war nur, daß bei einer Versuchserie das gleiche Herz immer mit gleicher belastender Flüssigkeitssäule arbeitete, da ja nur Konzentrationsunterschiede der Muskarinlösungen zur Geltung kommen sollten.

Die bei den Versuchen verwandte froschisotonische Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: $NaHCO_3$ 0,1 g; $CaCl_2$ 0,1 g; KCl 0,05 g; NaCl 6,0 g auf ein Liter destilliertes Wasser.

Entsprechend der Einteilung von Straub und von Führer kamen auch bei meinen Versuchen als wichtigste Wirkungsgrade in Betracht:

I. Verringerung der Pulshöhe, ohne Herzstillstand (Figur 1).
II. Bald eintretender, aber nur kurz andauernder diastolischer Herzstillstand, aus dem sich das Herz spontan erholt (Fig. 2).

III. Rascher Stillstand, der sich erst durch Auswaschen des Herzens mit Ringerlösung beseitigen läßt (Figur 3).

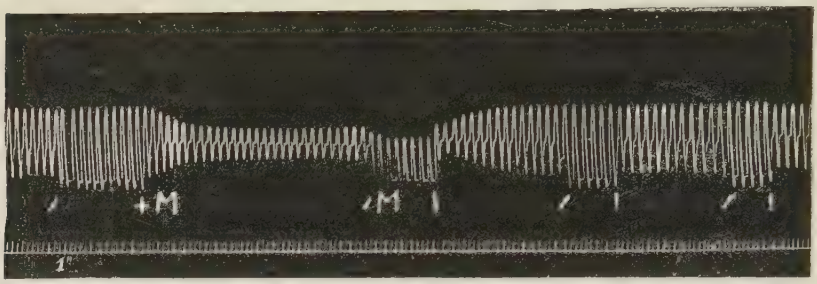


Fig. 1. R. temp. ♂. 47 g. **Negativ-inotrope Muskarinwirkung.** Bei (/) Ringerlösung entfernt. Bei (+ M) Muskarin H Cl. 1 : 100 000. Bei (/M) Muskarinlösung entfernt. Bei (|) Ringerlösung eingebracht. Bei (/ |) Ringerlösung gewechselt. (26. XI. 08.)

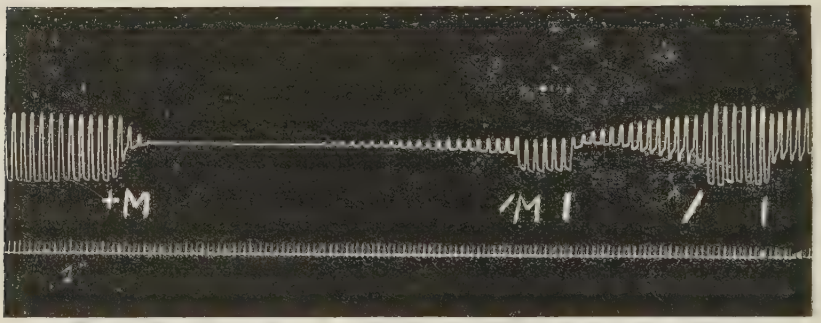


Fig. 2. R. temp. ♂ 47 g. **Muskarinstillstand. Spontane Erholung.** Bei (+ M) Muskarin H Cl. Bei (– M) Muskarinlösung entfernt. Bei (|) Ringerlösung eingebracht. Bei (/ |) Ringerlösung gewechselt. (26. XI. 08.)

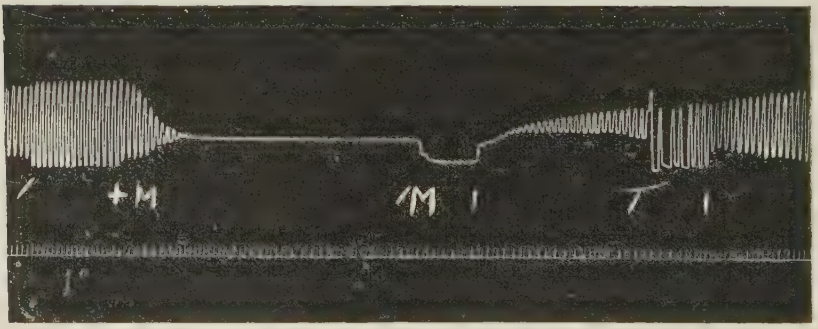


Fig. 3. R. temp. ♂ 47 g. **Muskarinstillstand.** Bei (/) Ringerlösung entfernt. Bei (+ M) Muskarin H Cl. 1 : 50 000. Bei (/M) Muskarinlösung entfernt. Bei (|) Ringerlösung eingebracht. Bei (/ |) Ringerlösung gewechselt. (26. XI. 08.)

Am häufigsten traten die Wirkungsgrade I und III auf.

Die Empfindlichkeit der Froschherzen war in den verschiedenen Jahreszeiten ungleich. Hierbei kam das Gewicht des Versuchsfrosches gar nicht in Betracht.

Im Juli gab eine Muskarinlösung 1 : 100 000 bei den zur Verwendung kommenden Esculentenherzen meist deutlich negativ-inotrope Wirkung, eine Lösung 1 : 50 000 diastolischen Stillstand.

Im Oktober gab die Lösung 1 : 50 000 bei Esculenten fast nie Stillstand, sondern es bedurfte zur Erzielung eines solchen meist einer Konzentration von 1 : 25 000 bis sogar 1 : 10 000. Die Herzen von frisch eingefangenen Esculenten reagierten besser als von solchen, die sich schon längere Zeit in Gefangenschaft befanden. Die Temporarienherzen, die im November verwendet wurden, waren empfindlicher als die Herzen der zu gleicher Zeit eingefangenen und ebenso in Gefangenschaft gehaltenen Esculenten. Die Temporarienherzen vom November kamen den Esculentenherzen vom Juli an Empfindlichkeit etwa gleich.

Infolge der ganz individuellen Empfindlichkeit der Froschherzen gegen Muskarin mußte zu Beginn einer jeden Versuchsreihe das betreffende Testherz geaicht werden. Eine Abnahme der Empfindlichkeit eines Testherzens im Laufe einer Versuchsreihe ist bei genügender Auswaschung zwischen den einzelnen Vergiftungen nicht zu beobachten. Im Gegenteil wird die Empfindlichkeit des Froschherzens gegen Muskarin im Laufe der Versuchsreihe nach einigen Stunden größer, so daß schon relativ schwächere Lösungen genügen, um die gleiche Wirkung hervorzurufen, zu der vorher stärkere Konzentrationen erforderlich waren. Nach der Ansicht von F ü h n e r [1] ist diese Tatsache darauf zurückzuführen, daß der Tonus des Herzens allmählich abnimmt, wobei sich der Vorhof zunehmend stärker füllt. Beim Einbringen einer neuen Muskarinlösung kommt diese dann mit einer größeren resorbierenden Oberfläche in Berührung und die Wirkung ist etwas stärker.

---

1 H. F ü h n e r. l. c. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 59. S. 183 (1908).

Die Versuche wurden am gleichen Herzen jeweils solange fortgesetzt, bis die Pulse allzu klein wurden oder bis sie begannen, unregelmäßig zu werden.

Die Flüssigkeit wurde in die Herzkanüle mittels einer Kapillarpipette eingebracht, und mit dieser wurde das Herz vor jeder Vergiftung möglichst vollständig entleert, damit die ins Herz gelangende Muskarinlösung stets unter möglichst gleichen Bedingungen auf den Herzmuskel einwirken konnte. Sobald der Wirkungsgrad einer bekannten oder zu bestimmenden Lösung ermittelt war, wurde das Herz leergesaugt und mit der Auswaschung mit Ringerlösung begonnen.

Die Fortnahme der pulsierenden Flüssigkeit aus der Herzkanüle und die damit verbundene Entleerung des Testherzens brachte stets ein relatives Herabsinken des registrierenden Schreibhebels und während des leeren Pulsierens des Herzens eine Zunahme der Pulshöhe mit sich.

Die vollständige Auswaschung beansprucht im allgemeinen zwanzig bis fünfundzwanzig Minuten. Nach dieser Zeit hatten, bei etwa zwölf- bis fünfzehnmaligem Wechsel der pulsierenden Flüssigkeit, die Pulse wieder ihre ursprüngliche Form angenommen.

Der Zeitpunkt der Vergiftungen wurde notiert und alle halbe Stunde eine neue Vergiftung vorgenommen.

Entsprechend der F ü h n e r schen Methode der quantitativen Muskarinbestimmung am Krötenherzen bewährte sich am Froschherzen folgende Versuchsreihenfolge:

Als erstes hat die Feststellung der Wirkung einer möglichst verdünnten Muskarinlösung von bekanntem Gehalt zu erfolgen (1 : 100 000), hierauf die einer doppelt so starken Lösung (1 : 50 000). Bekommt man im ersten Falle Abschwächung der Pulse, im zweiten Muskarinstillstand, so beginnt man sogleich mit der Untersuchung der zu prüfenden Lösung. Ein Teil von dieser wird mit gleichen Teilen Ringerlösung verdünnt usf., so daß man Verdünnungen von $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$ und $^1/_{16}$ der ursprünglichen Konzentration bekommt. Man prüft sodann wieder zuerst die schwächste Lösung. Hat diese auch nur die minimalste Muskarinwirkung, so darf doch ein sorgfältiges Auswaschen des Herzens nicht versäumt werden.

Nachdem die Wirksamkeit von bekannten und zu prüfenden Lösungen in weiten Grenzen festgelegt ist, geht man daran, dieselben enger zu ziehen, wobei man Mischungen der vorhandnen Lösungen verwendet.

II. Die Muskarinwirkung des Kaninchenharns.

Um festzustellen, ob schon der normale Kaninchenharn Muskarinwirkung besitzt und ob solche von der Art der Fütterung des Versuchstieres abhängt, wurden folgende Versuche angestellt.

Die Harnmengen je zweier aufeinanderfolgender Tage wurden von drei Kaninchen gesammelt, von denen das erste mit Rüben und Brot, das zweite mit Kohl und Brot, das dritte ausschließlich mit Hafer gefüttert war.

Der Harn des ersten (Rüben-) und des dritten (Hafer-) Tieres reagierten sauer, der des zweiten (Kohl-) alkalisch; dieser wurde mit Salpetersäure angesäuert. Darauf wurden die Harne übereinstimmend in folgender Weise extrahiert: Zuerst wurden sie auf dem Wasserbade fast bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 100 ccm absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert und das Filtrat zur Sirupkonsistenz eingedampft. Diese Alkoholbehandlung wurde nochmals wiederholt. Der nun vorhandene Rückstand wurde mit 50 ccm destilliertem Wasser aufgenommen und filtriert — er reagierte in allen Fällen sauer —, mit Natriumkarbonat neutralisiert, nochmals filtriert und wieder eingedampft. Der Rückstand wurde wieder mit 50 ccm absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert und nochmals verdampft. Der endliche Rückstand wurde in 50 ccm Ringerflüssigkeit gelöst und die Lösung nochmals genau neutralisiert.

Die Wirkung der verschiedenen Harnextrakte war folgende: Der Extrakt des Rübenharns gab keine deutliche Muskarinwirkung, mußte aber für den Vergleich fortfallen, da die Kaninchen die zur Zeit des Versuches noch nicht reifen Rüben auf die Dauer nicht ertrugen. Der Extrakt des Haferharns rief am

isolierten Froschherzen sofortigen diastolischen Stillstand hervor; die Haferfütterung war ebenfalls auf die Dauer nicht brauchbar, da die Versuchstiere hierbei nur äußerst spärlichen Harn lieferten.

Der Extrakt des Kohlharns rief nur starke negativ-inotrope Wirkung am Testherzen hervor, von der sich das Herz nach einigen Ausspülungen mit Ringerlösung bald erholte. Am atropinisierten Herzen blieb die Wirkung des verdünnten Kohlharnextraktes aus (vergl. Figur 4).

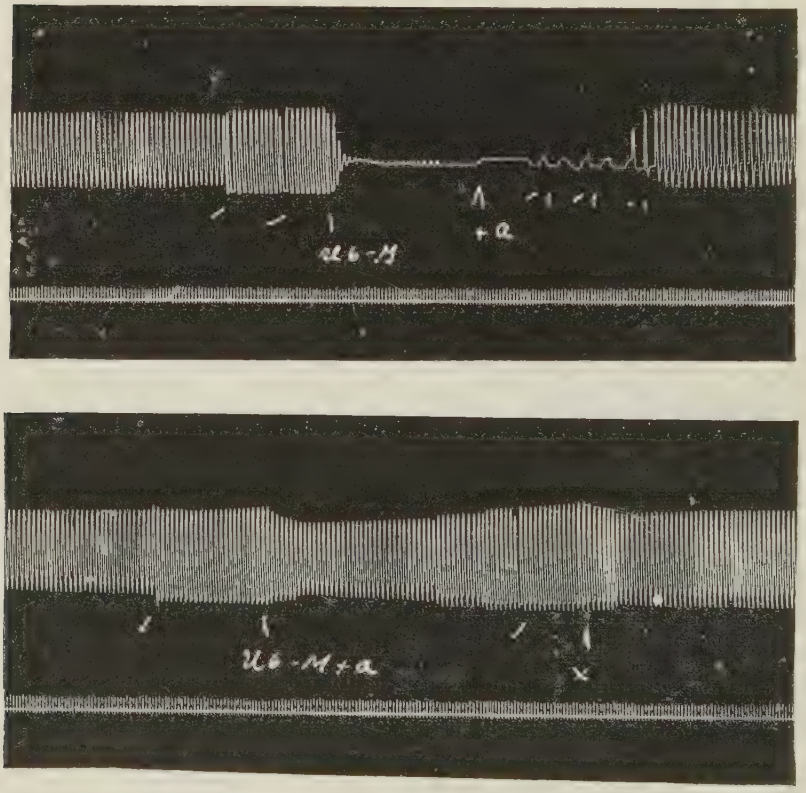


Fig. 4 u. **5. R. esc.** ♀ 92 g. **Muskarinwirkung des normalen Kaninchenharns.** Bei (/) Ringerlösung entfernt. Bei (U 6 – M) Harnextrakt **ohne** Muskarinzusatz. Bei (+ a) Atropin. Bei (U 6 – M + a) derselbe Harnextrakt ohne Muskarinzusatz mit Atropinbeigabe. Bei (| |) Ringerlösung eingebracht. Bei (/ |) Ringerlösung gewechselt. (29. X. 08.)

Zu den weiteren Versuchen wurden die Kaninchen nur mit Kohl und Brot gefüttert. Mit einer Futtergabe von 200 g Kohl und 30 g Brot, die von den Tieren von etwa 1700 g Gewicht stets völlig gefressen wurde, blieben diese fast konstant beim gleichen Gewicht. Die Muskarinwirkung der nun täglich extrahierten Harnmenge war in geringen Grenzen schwankend, aber stets vorhanden.

III. Bestimmung von Muskarin, das dem Harn zugesetzt wurde.

Die nächsten Versuche sollten erweisen, ob und in welchem Maße es gelingt, eine bestimmte Menge von Muskarin, die dem Harn zugesetzt wurde, in dem nach der angegebenen Methode gewonnenen Extrakte nachzuweisen.

Eine Harnmenge von 300 ccm wurde mit 12 Tropfen verdünnter Salpetersäure angesäuert, in zwei gleiche Teile geteilt und einem Teile 1 ccm einer 1 % igen Lösung von salzsaurem Muskarin (0.01 g) beigegeben. Beide Portionen wurden nun folgendermaßen behandelt. Sie wurden auf dem Wasserbade bis fast zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 50 ccm absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert und wieder eingedampft. Der neue Rückstand wurde mit 30 ccm absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert, auf dem Wasserbade bis zur Sirupkonsistenz eingedampft, mit 30 ccm destilliertem Wasser aufgenommen und filtriert. Die Reaktion war sauer. Es wurde mit Natriumkarbonat neutralisiert und die neutrale Lösung nochmals eingedampft; der Rückstand mit 30 ccm absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert und eingedampft.

Der nun endlich verbleibende Rückstand wurde in 50 ccm Ringerlösung aufgenommen (Reaktion neutral).

Am Herzen einer Rana esculenta ♀ 92 g zeigte der Harnextrakt, dem kein Muskarin beigefügt war, (U — m), die gleiche Wirkung wie eine Muskarinlösung 1 : 50 000 (M_{50}), so daß die Muskarinwirkung des reinen Harnextraktes von der etwaigen stärkeren Wirkung des mit Muskarin behandelten Extraktes als die Wirkung einer Lösung von Muskarin 1 : 50 000 in Ab-

rechnung zu bringen war. Der mit Beigabe von Muskarin gewonnene Harnextrakt (U + m) gab in 8 facher Verdünnung mit Ringerlösung $\frac{(U+m)}{8}$ die gleiche Wirkung wie M_{50}.

Es war also $\frac{U+m'}{8} = M_{50} = U - m$.

Die Muskarinwirkung von U + m war also die 8 fache von U — m.

Das dem Harn beigefügte Muskarin ist also im Harnextrakte nachzuweisen.

Die Genauigkeit des Nachweises wurde mit Hilfe der nachgewiesenen Muskarinwirkung folgendermaßen berechnet.

$\frac{U+m}{8} = M_{50}$ (d. i. 1 : 50 000).

$U + m = M_{6,25}$ (d. i. 1 : 6 250).

1 ccm U + m = 1 ccm $M_{6,25}$ (dieser 1 ccm enthält 0,00016 g Muskarin).

In 50 ccm U + m sind 0,008 g Muskarin.

Hiervon muß $^1/_8$ als Wirkung von U — m abgezogen werden.

Von der dem Harn beigefügten Menge von 0.01 g Muskarin sind also im Extrakt 0,007 g auf genanntem Wege nachzuweisen (= 70 %).

IV. Bestimmung von Muskarin im Harn der Versuchstiere nach Muskaringabe per os.

Nach den obigen Ergebnissen läßt sich also Muskarin, das im Kaninchenharn vorhanden ist, nachweisen. Um nun zu untersuchen, ob Muskarin, das dem Kaninchen per os dargereicht wird, im Harn ausgeschieden wird, und um zugleich die Wirksamkeit des künstlichen Muskarins bei innerlicher Applikation verschieden großer Dosen festzustellen, wurden folgende Versuche gemacht.

6. XI. 08. Kaninchen ♂ 1720 g erhält
11^{00} mittels Schlundsonde 0,03 g Muskarin HCl in 10 ccm Wasser gelöst in den Magen; mit 6 ccm Wasser nachgespült.
11^{10} Tier sitzt ruhig da, ohne irgendwelche Veränderungen zu zeigen.
11^{45} Tier zeigt noch immer keine Veränderungen; frißt Futter.
4^{00} p. m. Tier ist sehr ruhig, es scheint etwas benommen zu sein (?). Seitenlage erträgt es nicht.
4^{30} Tier läßt zum erstenmal Harn.
6^{00} Abermals Harn. (Im Ganzen hat Tier 100 ccm Harn gelassen.) (U I).

7. XI. 08 Über Nacht ist kein Harn gelassen worden. Am Befinden nichts Auffälliges. Kot gut geformt.

8. XI. 08 Gesamtharn 170 ccm (U II).

9. XI. 08 „ 115 „ (U III).

10. XI. 08 „ 85 „ (U IV).

Genau nach der im vorigen Abschnitt beschriebenen Methode wurden die verschiedenen Tagesharne extrahiert.

Hierbei zeigte U I nur schwache Muskarinwirkung, die nicht stärker war, als die durchschnittliche Muskarinwirkung des Tagesharns.

Viel stärker wirksam war der Extrakt des Harns vom Tage nach der Vergiftung. (U II).

Noch in 4 facher Verdünnung $\frac{(U\ II)}{4}$ entsprach die Muskarinwirkung der einer Muskarinlösung 1 : 30 000 (M_{30}).

Es ließen sich demnach 0,004 g Muskarin in U II nachweisen.

Die Muskarinwirkung von U III war wieder etwa die gleiche eines durchschnittlichen Tagesharns, desgleichen von U IV. Die genaue Größe der Muskarinwirkung dieser beiden Tagesharne konnte nicht zahlenmäßig bestimmt werden, da die in jenen Tagen verwendeten Esculentenherzen nicht fein genug reagierten und erst mit sehr starken Muskarinlösungen Stillstand ergaben.

Der Versuch hatte aber gezeigt, daß nach innerlicher Gabe von 0,03 g Muskarin eine deutliche Vermehrung der Muskarinwirkung des Harnes auftrat, und zwar am ersten Tage nach der Darreichung des künstlichen Muskarins.

12. XI. 08 Das gleiche Kaninchen erhält
10^{40} 0,1 g Muskarin HCl in 10 ccm Wasser mit der Schlundsonde in den Magen; mit 10 ccm Wasser nachgespült.
10^{50} Tier sitzt ruhig da, ohne irgendwelche auffälligen Erscheinungen.
12^{00} Tier frißt.
1^{00} p. m. Tier zeigt keine Veränderung, frißt Futter.
4^{00} Tier hat etwas weichen, nicht ganz fest geformten Kot.
6^{00} Tier entleert Harn.

13. XI. 08 In der Nacht ist kein Harn entleert worden.
10^{00} a. m. Erst nach Druck auf den Leib entleert das Tier etwa 60 ccm Harn. Insgesamt sind seit der Vergiftung 160 ccm Harn entleert (U a). Der Stuhl ist wieder fest geformt.
12^{00} Tier erhält neues Futter und frißt sogleich.
4^{00} p. m. Das Tier entleert wieder Harn, aber wieder erst nach Druck auf den Leib.

14. XI. 08 Gesamtharn 120 ccm (U b).

15. XI. 08 „ 135 „ (U c).

Die Muskarinwirkung der Extrakte Ua und Ub ist deutlich, beide sind untereinander gleich. Uc dagegen zeigt viel geringere Muskarinwirkung, etwa die eines normalen Tagesharns.

$$\frac{Ua}{4} = \frac{Ub}{4} = M_{100}.$$

Da von den Extrakten Ua und Ub je 30 ccm vorhanden sind, so läßt sich die in den beiden Tagen ausgeschiedene Muskarinmenge auf 0,0024 g berechnen. Der Muskaringehalt von Uc konnte wegen relativer Unempfindlichkeit der Testherzen nicht ermittelt werden.

In beiden Versuchen hatte synthetisches Muskarin (bis zu 0,059 g pro Kilo Kaninchen per os gegeben) keine Vergiftungs-

erscheinungen hervorgerufen. Im Harn war eine deutliche Vermehrung der Muskarinwirkung festzustellen, die bereits wenige Tage nach der Vergiftung wieder zur durchschnittlichen Muskarinwirkung des normalen Harnes zurückkehrte.

V. Bestimmung von Muskarin im Harn nach subkutaner Vergiftung der Tiere.

Um das Verhalten des synthetischen Muskarins bei subkutaner Injektion zu beobachten, seine Wirkung auf das Kaninchen festzustellen und seine eventuelle Ausscheidung im Harn zu bestimmen, wurden folgende Versuche gemacht.

17. XI. 08 Kaninchen ♀ 1700 g.

5^{30} p. m. 0,04 g salzsaures Muskarin in 2 ccm Wasser unter die Rückenhaut injiziert.

5^{31} Speichelfluß.

5^{36} Harn und etwas geformter Kot.

5^{39} Fortwährende Harnflut und ungeformter Kot. Dyspnoische Atmung.

5^{40} Harn und ungeformter flüssiger Kot. Herzfrequenz 128. Fortwährender Speichelfluß. Anhaltende Harn- und Kotentleerung.

5^{43} Flüssiger Kot.

5^{47} Herzfrequenz 112. Dicker, trüber, fadenziehender Schleim fließt aus dem Maule. Tier erträgt nicht Seitenlage, setzt sich spontan wieder auf. Atmung sehr oberflächlich, manchmal kaum sichtbar. Tier sperrt Maul weit auf.

5^{52} Hinterbeine gleiten aus, Tier zieht Beine nicht an, öffnet Maul wiederholt weit, Harnfluß. Herzfrequenz: 104. Atmung lebhaft: 108 Dyspnoe. Bisher aufgefangener Harn wird gesammelt und aufbewahrt (Ux).

5^{56} Speichelfluß ist schwächer. (Tier wird vom Tisch in den Käfig gesetzt). Kohl nimmt es nicht.

6^{02} Tier legt sich auf die Seite, richtet sich aber spontan wieder auf.

6^{03} Herz 112. Atmung unregelmäßig 124.

6^{06} Tier fällt wiederholt auf die Seite, richtet sich aber immer wieder auf. Bei der Seitenlage sieht man deutlich starke peristaltische Wellen über den Leib fortlaufen.

6^{08} Pupillen eng. Tier erträgt passive Seitenlage ohne Versuch, sich aufzurichten. Herz 104. Bei Kneifen ins Ohr springt es aus der Seitenlage auf.

6^{12} Atmung unregelmäßig 120. Tier fällt in die Seitenlage und wird wieder (passiv) aufgerichtet und bleibt sitzen.

6^{13} Tier fällt wieder um. Speichelfluß, Harn- und Kotabgang haben fast aufgehört. Peristaltische Wellen am Leibe deutlich sichtbar.

6^{15} Beim Kneifen in eine Hinterpfote springt das Tier auf.

6^{17} Auf Stiche in die Ohren schüttelt es den Kopf und richtet sich auf, sinkt aber bald in Seitenlage zurück.

6^{20} Aufrecht hingesetzt, bleibt es mit aufgestützten Vorderpfoten sitzen. Speichel tropft wieder stärker (Braungelb trübe).

6^{25} Tier entleert wieder etwas geformten Kot.

6^{30} Tier sitzt seit 4 Minuten aufrecht da.

6^{50} Tier sondert noch immer etwas fadenziehenden, nicht mehr ganz so trüben, gelbbraunen Speichel ab. In ein vorgehaltenes Speichelglas beißt es hinein. Puls 164.

7^{00} Tier sitzt ruhig da. Puls 168. Speichel fließt heller und dünner.

7^{10} Der Speichel tropft jetzt in klaren Tropfen von der Schnauze herab.

7^{15} Puls 200. Atmung 60.

7^{30} Das völlig besudelte Tier wird mit lauwarmem Wasser gewaschen und vor den Gasofen gesetzt; es erhält 200 g Kohl und 30 g Brot.

7^{50} Pupillen weiter. Atmung unregelmäßig 90.

8^{00} Tier hat seit einer halben Stunde keinen Speichelfluß, ebenso keine Kot- oder Harnentleerung.

18. XI. 08

8^{30} a. m. Das Tier hat über Nacht keinen Harn entleert, dagegen hat es das Brot und einen großen Teil des Kohls aufgefressen.

9^{00} Puls 248. Atmung unregelmäßig: 140.

10^{00} Reichlicher, festgeformter Kot.

12^{00} Noch kein Harn. Frißt und ist munter.

6^{00} p. m. Tier hat noch keinen Harn gelassen, nur reichlich trockenen Kot entleert. Herz 248. Atmung unregelmäßig: 160.

6^{50} Das Tier, das noch keinen Harn gelassen hat, läßt ihn sich auch nicht abpressen. Nachdem es aber an den Hinterpfoten einige Zeit in die Höhe gehoben wurde, läßt es 50 ccm eines tiefbraunen, schwach s a u r e n Harns (Uy). (Dieser wird mit 5 Tropfen verdünnter Salpetersäure versetzt und eingedampft.)

19. XI. 08

9^{00} a. m. Das Tier ist munter und hat sein gesamtes Futter 200 g Kohl und 30 g Brot gefressen. Kot fest geformt. Harnmenge 155 (Uz). schwach alkalisch.

20. XI. 08 Harnmenge 105 (Uz_2) alkalisch.

21. XI. 08 ,, 100 (Uz_3) ,,

22. XI. 08 Das Tier ist munter, entleert aber keinen Harn.

23. XI. 08 Tier hat sein übliches Futter gefressen. Kot geformt, Harnmenge 155 (Uz 5) trübe, stark alkalisch.

Die Untersuchung der bei diesem Versuche erhaltenen Harne auf ihren Muskaringehalt ergab, daß der während der Vergiftung selbst gelassene Harn (Ux) noch keine Muskarinwirkung hatte, die den durchschnittlichen Muskarineffekt übertroffen hätte.

Dagegen zeigte der Extrakt des am Tage nach der Injektion produzierten Harns (Uy), sowie die der späteren Harne deutlich vermehrte Muskarinwirkung.

Es hatte $\frac{Uy}{8}$ und $\frac{Uz}{8}$ je die gleiche Wirkung wie eine

Muskarinlösung 1 : 20 000, d. h. die 30 ccm beider Extrakte entsprachen je einer Muskarinmenge von 12 mg; beide zusammen also 24 mg.

Von den injizierten 0,04 g ließen sich also 0,024 bereits am ersten und zweiten Tage nach der Vergiftung im Harn nachweisen.

$\frac{Uz_2}{4}$, $\frac{Uz_3}{4}$ und $\frac{Uz_5}{4}$ waren untereinander gleich und entsprachen je M_{100}, d. h. einer Muskarinmenge von je 0,0012 g, also alle zusammen einer Menge von 0,0036 g.

Bis zum fünften Tage waren also 0,0276 g Muskarin ausgeschieden.

Dieser Versuch läßt zweierlei erkennen:

Erstens ist eine Dosis von 0,04 g Muskarin, die per os gar keine bemerkbare Wirkung am Tiere hervorruft, subkutan gegeben, sehr stark wirkend.

Zweitens ließ eine per os gegebene zweiundeinhalbmal so große Dosis im Harn eine viel geringere Muskarinwirkung erkennen, als die kleinere subkutane Dosis.

VI. Tödliche Muskarindosen und Bestimmung des Muskarins im Blute der Versuchstiere.

Wie der im obigen Abschnitte beschriebene Versuch zeigt, hatte sich eine subkutan gegebene Muskarinmenge von 0,04 g als eine schon sehr wirksame Dosis beim Kaninchen erwiesen. Die schweren Störungen von seiten der Respiration und Zirkulation hatten erkennen lassen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit eine per os ohne Schaden ertragene Menge subkutan schon letal wirkte. Böhm[1] gibt die beim Kaninchen tödliche Dosis nach seinen Erfahrungen mit 0,05 g an.

Es handelte sich nun für uns darum, gleichfalls zu beweisen, daß eine per os wenig oder gar nicht wirksame Muskarinmenge subkutan bereits den Tod des Versuchstieres herbeiführen könne.

Es wurde daher der nachfolgende Versuch gemacht:

---

1 S. Böhm. Über das Vorkommen und die Wirkungen des Cholins und die Wirkungen der künstlichen Muskarine. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 19. S. 96 (1885).

27. XI. 08 Kaninchen ♂ 1760 g. Puls 248. Atmung 150.
5^{45} p. m. 0.06 g Muskarin, als 3 ccm einer zweiprozentigen Lösung unter die Rückenhaut injiziert.
5^{46} Speichelfluß.
5^{49} Halbfester Kot. Harn.
5^{50} Puls 64. Atmung sistiert.
5^{53} Atmung steht noch immer still. Es treten einige krampfartige Zuckungen auf. Herz 60.
5^{55} Thorax geöffnet. Herz schlägt noch; Frequenz 60.
6^{00} Herzstillstand.

Der Versuch bestätigte, daß die subkutane Darreichung von synthetischem Muskarin viel wirksamer ist als die innerliche; während 0,1 g Muskarin innerlich gut vertragen wurde, war 0,06 g subkutan tödlich.

6^{20} 5 ccm Blut werden aus dem r. Ventrikel entnommen und mit 5 ccm Ringerlösung verdünnt.

Das mit Ringerlösung zu gleichen Teilen verdünnte Blut wurde durch Watte filtriert und sodann am Froschherzen auf seinen Muskaringehalt geprüft.

Das zur Hälfte mit Ringerlösung verdünnte Kaninchenblut (Bl) zeigte am Froschherzen ganz charakteristische Muskarinwirkung, die durch Atropin aufgehoben wurde.

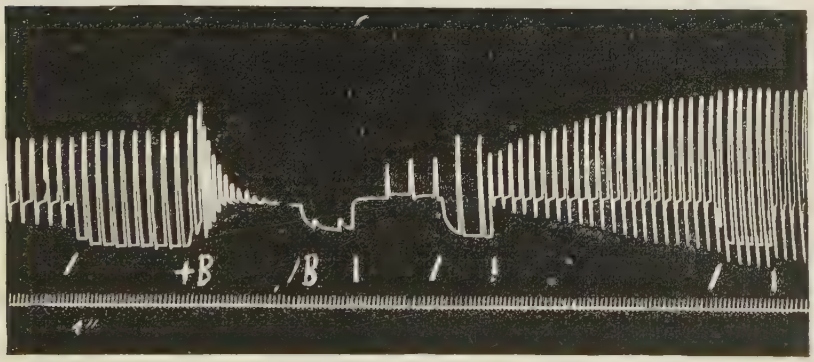


Fig. 6

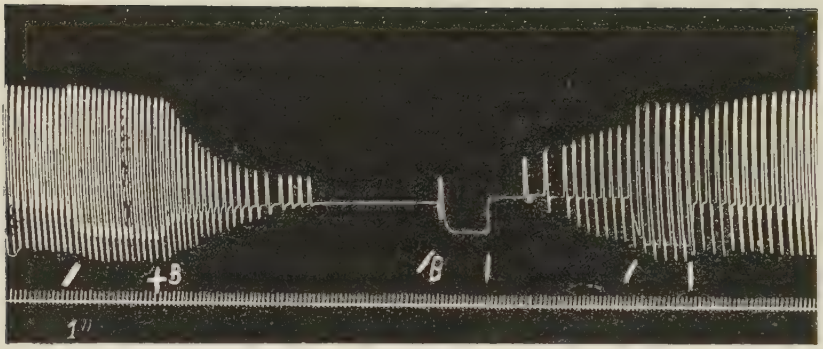


Fig. 7

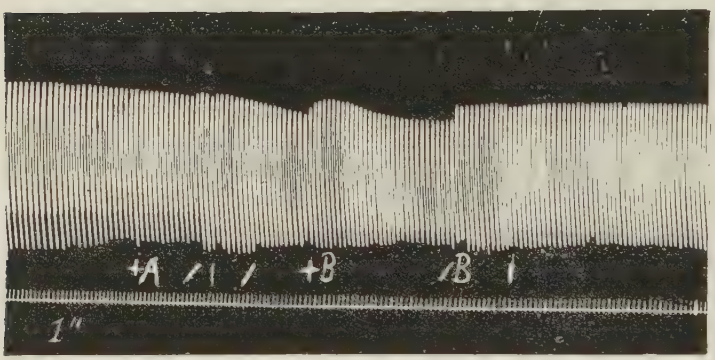


Fig. 8

Fig. 6, 7, 8. R. temp. ♀ 43 g. **Muskarinnachweis im Herzblut nach tödlicher subkutaner Muskarinvergiftung.** Bei (/) Ringerlösung entfernt. Bei (+B) Blut. Bei (−B) Blut entfernt. Bei (|) Ringerlösung eingebracht. Bei (/ |) Ringerlösung gewechselt. Bei (+A) Atropin.

Nachdem bewiesen war, daß das Alkaloid in dem Blute des vergifteten Tieres vorhanden war, wurde es quantitativ bestimmt.

Es entsprach die zehnfache Verdünnung des Blutes $\frac{(Bl)}{10}$ einer Muskarinlösung 1 : 100 000 (M_{100}).

Das Blut selbst hatte demnach den Muskaringehalt einer Lösung von Muskarin 1 : 10 000. Setzt man das Gesamtblut eines Kaninchens von 1760 g, das nach Bestimmungen von

I. Ranke ein Achtzehntel des Gewichtes beträgt, auf rund 100 ccm, so ergibt sich, daß sich zur Zeit der tödlichen Wirkung des Muskarins das Alkaloid im Blute des Tieres in einer Menge von 0,01 g befand.

Die in diesem Versuche im Blut vorhandene Muskarinmenge stellte den Teil des Alkaloides dar, der sich, nicht in die Gewebe des Tieres aufgenommen, als Überschuß im Blute befand. Durch den folgenden Versuch sollte festgestellt werden, ob sich bei einer nicht tödlichen subkutanen Muskarindose am lebenden Tiere in irgendeinem Stadium der Vergiftung mit der angewandten Methode im Blute vorhandenes Muskarin nachweisen läßt.

21. XII. 08. Kaninchen ♀ 1760 g (ohne Narkose) aufgebunden. Kanüle in vena jugularis sinistra; carotis dextra freigelegt; bei Einführung einer Kanüle in carotis dertra tiefgehende Gerinnung. Kanüle in carotis sinistra eingeführt (mit Gummischlauch und Quetschhahn versehen).

12^{10} 0,03 g Hirudin in 3 ccm 0,9 %iger Kochsalzlösung intravenös. Tier bleibt aufgebunden.

12^{12} 10 ccm Kochsalzlösung 0,9 %.

12^{15} 5 ccm Blut aus carotis entnommen, in 5 ccm Ringerlösung aufgefangen (Bl I). Wirkung auf isoliertes Froschherz: keine Muskarinwirkung.

12^{17} Injektion von 0,02 g Muskarin HCl, als 1 ccm einer 2 %igen Lösung unter die Brusthaut des aufgebundenen Tieres.

12^{20} Kot und Harn, kein Speichelfluß (beide Carotiden sind unterbunden!).

12^{25} Flüssiger Kot.

12^{27} 5 ccm Blut aus carotis entnommen, in 5 ccm Ringerlösung aufgefangen (Bl II). Wirkung auf Froschherz: keine Muskarinwirkung.

12^{37} 5 ccm Blut entnommen und in 5 ccm Ringerlösung aufgefangen (Bl III).
Bl III hat ebenfalls keine Muskarinwirkung auf das Froschherz.

12^{50} Atemstillstand.
Todesursache nicht ersichtlich, Muskarindose erfahrungsgemäß keine tödliche.

12^{52} Thorax eröffnet. Aus dem rechten Ventrikel des schwach pulsierenden Herzens durch die Nadel einer Spritze 4 ccm dunkles Blut herausgesaugt und mit 4 ccm Ringerlösung verdünnt (Bl IV).
Wirkung auf Froschherz: keine deutliche negativ inotrope Muskarinwirkung.

Aus dem Versuche ergibt sich, daß, trotzdem sich die typische Darmwirkung des Muskarins einstellte, im Blute des Tieres die Muskarinkonzentration nicht eine solche Höhe erreichte, daß sich das Muskarin am isolierten Froschherzen hätte nachweisen lassen. Das zum Versuch benutzte Testherz reagierte auf eine Muskarinlösung 1 : 50 000 mit promptem diastolischen Stillstand, während eine Lösung 1 : 75 000 nur stark negativ inotrope Wirkung hatte.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Herzen von Rana esculenta und Rana temporaria (fusca) sind zum quantitativen Muskarinnachweis nach der von Führer am Krötenherzen ausgearbeiteten Methode geeignet. Es wurden an manchen Herzen bis zu achtzehn Vergiftungen vorgenommen.

Die Empfindlichkeit eines Herzens gegen Muskarin nimmt bei genügender Auswaschung mit Ringerlösung nicht ab. Die relative Empfindlichkeit ist für jedes Herz verschieden und muß an jedem Herzen neu festgestellt werden.

Die Herzen von Rana esculenta reagierten im Juli feiner als im Oktober und November. Frisch eingefangene Esculenten lieferten empfindlichere Herzen als schon lange in der Gefangenschaft befindliche. Die im November gebrauchten Herzen von Rana temporaria waren empfindlicher gegen Muskarin als die zur gleichen Zeit gebrauchten Esculentenherzen. Die Herzen beider Froscharten hielten eine gleich große Anzahl von Vergiftungen aus.

Die Konzentrationen von Muskarinlösungen, die keinen Stillstand des Herzens, doch deutliche Verminderung der Pulshöhe hervorriefen, lagen je nach Empfindlichkeit des einzelnen Testherzens zwischen 1 : 100 000 und 1 : 50 000.

Diastolischer Stillstand wurde hervorgerufen durch Muskarinlösung von der Konzentration 1 : 50 000 bis 1 : 20 000 und 1 : 10 000. Nur in ganz vereinzelten Fällen wurde auch mit diesen starken Lösungen kein Stillstand erzielt.

Aus normalem Kaninchenharn hergestellte alkoholische Extrakte zeigen (nach Verdampfen des Alkohols und Auflösung des Rückstandes in Ringerlösung) im allgemeinen schwache Muskarinwirkung, die durch Atropin aufgehoben wird. Bei verschiedenen Versuchstieren war dieselbe trotz dauernd übereinstim-

mender Fütterung verschieden stark und schwankte auch in geringem Grade bei den einzelnen Tieren bei gleichbleibender Fütterung.

Eine dem normalen Kaninchenharn beigefügte Muskarinmenge ließ sich mit der angewandten Extraktionsmethode (mehrfaches Eindampfen und Wiederaufnehmen des Rückstandes in absolutem Alkohol und schließlich in Ringerlösung) wiedergewinnen, und zwar, wie die pharmakologische Prüfung am Froschherzen ergab, in nahezu quantitativer Weise.

Wurde einem Kaninchen Muskarin mit der Schlundsonde beigebracht, so zeigte der Harn des Versuchstieres in den ersten zwei Tagen nach der Applikation verstärkte Muskarinwirkung. Doch ist die Wirkung des Harns trotz größerer Muskaringaben per os — bis zu 0,1 g — eine relativ geringe. Bedeutend stärker ist die Muskarinwirkung des Harns nach subkutaner Vergiftung von Kaninchen mit Dosen bis zu 0,04 g.

Das Muskarin schließt sich also, wie dies von F ü h n e r am Kaltblüter (Kröte) festgestellt worden war, auch in seinem Verhalten im Organismus des Warmblüters (Kaninchen) dem Curare (resp. Curarin) an, von dem durch eine Untersuchung von N. Z u n t z bekannt geworden ist, daß es nach subkutaner Anwendung in größerer Menge im Harn nachzuweisen ist, als bei Einführung in den Magen.

Kaninchen per os gegebenes Muskarin ist viel weniger wirksam als subkutan beigebrachtes. Eine subkutan sicher tödliche Dosis salzsauren Muskarins (0,1 g) ruft, in den Magen gebracht, am Versuchstiere keine nachweisbaren Erscheinungen hervor.

Bei einem Tiere (1760 g), das subkutan durch 0,06 g salzsaures Muskarin innerhalb 8 Minuten getötet worden war — (0,034 g pro Kilo) — zeigt das Herzblut eine Muskarinwirkung von der Intensität einer Muskarinlösung 1 : 10 000.

Im Gesamtblut des Tieres — dieses zu 100 ccm angenommen — fand sich demnach eine Menge von 1 cg, also der sechste Teil der beigebrachten Giftmenge.

Bei einer subkutanen Injektion von 0,02 g salzsaurem Muskarin ließ sich in keinem Stadium der Vergiftung in dem frisch entnommenen Blute Muskarin mit Sicherheit nachweisen.

Es bleibt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Professor Straub für das meiner Arbeit entgegengebrachte freundliche Interesse und Herrn Privatdozenten Dr. Fühner für seine zahlreichen Anregungen und besonders für die freundliche Überlassung des von ihm hergestellten salzsauren Muskarins meinen Dank auszusprechen.

Die vorstehende Arbeit wurde im pharmakologischen Institute der Universität Freiburg i. Br. unter Anleitung des Privatdozenten und Assistenten Herrn Dr. Fühner in den Monaten Juli bis Dezember 1908 ausgeführt. Fremde Beihilfe hat nicht stattgefunden.

Ich wurde am 24. 8. 1883 als Sohn des Fabrikanten Moritz Rosenow in Berlin geboren. Ich besuchte daselbst das Luisenstädtische Gymnasium und bestand Ostern 1903 die Abiturientenprüfung. Dem Studium der Medizin lag ich zuerst in Berlin, dann in Freiburg i. Br., hierauf wieder in Berlin und nochmals in Freiburg ob. Im Frühjahr 1908 bestand ich in Freiburg i. Br. das medizinische Staatsexamen.

Druck von A. E. FISCHER, Hoflieferant, GERA-R.